



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

Estudo da regulação da circulação ocular num modelo de olho isolado de coelho

ESMERALDA SOFIA DA COSTA DELGADO

Dissertação de Doutoramento em Ciências Veterinárias

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Presidente:

Reitor da Universidade Técnica de Lisboa

Vogais:

Doutor Luís Filipe Sobral da Silva Carvalho

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

Doutora Maria Isabel de Sousa Rocha

Doutor Joaquim Adelino Leite Moreira

Doutora Graça Maria Leitão Ferreira Dias

Doutora Graça Maria Alexandre Pires Lopes Melo

Doutor Carlos Alberto Matinho Marques Neves

ORIENTADOR

Doutor Luís Filipe Sobral da Silva Carvalho

CO-ORIENTADOR

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

2008

Lisboa

Dissertação para obtenção do grau de
Doutoramento em Ciências Veterinárias
Universidade Técnica de Lisboa
Faculdade de Medicina Veterinária

NOME – Esmeralda Sofia da Costa Delgado

DEPARTAMENTO – Departamento de Clínica

DOCTORAMENTO EM – Ciências Veterinárias

ORIENTADOR – Prof. Doutor Luís Filipe Sobral da Silva Carvalho

CO-ORIENTADOR – Prof. Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

DATA – 16 de Maio de 2008

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Estudo da regulação da circulação ocular num modelo de olho isolado de coelho

RESUMO

A circulação ocular compreende dois compartimentos: o retiniano possui receptores autonómicos e é autoregulado, enquanto que o coróideu possui inervação adrenérgica e existe controvérsia acerca da presença de autoregulação. Nesta tese criámos e optimizámos um modelo experimental de olho isolado de coelho para ajudar a clarificar os mecanismos de controlo locais da circulação ocular independentemente de outras interferências presentes num modelo *in vivo*. Surpreendentemente, antes da administração de qualquer fármaco, observámos respostas de vasomotricidade intrínseca em todos os modelos experimentais. Validámos o modelo utilizando fármacos adrenérgicos de efeitos conhecidos. A injeção de fenilefrina (α_1 -adrenérgico) desencadeou uma resposta vasoconstritora e diminuiu a frequência e aumentou a amplitude das oscilações enquanto que a prazosina (α_1 -bloqueador), a fenolamina ($\alpha_{1,2}$ -bloqueador) e o labetalol, ($\alpha\beta$ -bloqueador) provocaram vasodilatação e diminuíram a intensidade das oscilações de vasomotricidade intrínseca. Analisámos as variações de pressão decorrentes da injeção intraarterial de outros neurotransmissores: a Endotelina-1, o L-NAME (antagonista do Óxido Nítrico) e o Neuropeptído Y induziram uma resposta vasoconstritora e aumento da frequência e amplitude das oscilações enquanto que a L-Arginina (precursor do Óxido Nítrico), o Péptido Vasointestinal e a amlodipina (bloqueador dos canais de cálcio) desencadearam os efeitos opostos. Estes resultados abrem novas perspectivas para a manipulação terapêutica das doenças oculares isquémicas como sejam a retinopatia diabética e o glaucoma.

Palavras-chave: regulação circulação ocular, olho isolado coelho.

Study of the control of ocular circulation in an isolated model of rabbit eye

ABSTRACT

Ocular circulation has two compartments: the retina has autonomic receptors and is also autoregulated, while the choroid has adrenergic innervation but there is still some controversy about the presence of autoregulation. In the current investigation we developed an experimental model of isolated rabbit eye to help clarifying the local mechanisms of control of ocular circulation, independently of other interferences present in an “in vivo” model. Surprisingly, before any drug administration, we observed intrinsic vasomotricity in every animal model. We validated the model using adrenergic drugs of known effects. The injection of phenylefrine (α_1 -adrenergic) elicited vasoconstriction and decreased the frequency but increased the amplitude of the oscillations while prazosin (α_1 -blocker), phentolamine ($\alpha_{1,2}$ -blocker) and labetalol, ($\alpha\beta$ -blocker) evoked vasodilation and a decrease in both the frequency and amplitude of the oscillations of intrinsic vasomotricity. We analysed the perfusion pressure changes following the intraarterial injection of other neurotransmitters: Endotelin-1, L-NAME (Nitric Oxide antagonist) and Neuropeptide Y elicited vasoconstriction and increased the frequency and amplitude of the oscillations while L-Arginine (Nitric Oxide precursor), Vasointestinal Peptide and amlodipine (calcium channel blocker) evoked the opposite effects. These results open new perspectives to the therapeutical handling of ischemic ocular diseases such as diabetic retinopathy and glaucoma.

Key words: control ocular circulation, isolated rabbit eye.

**Ao meu avô materno, que desenvolveu retinopatia diabética,
e que acabou por ficar cego devido a
neuropatia óptica glaucomatosa.
Para que outros avós possam ver os bisnetos.**

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Luís Silva-Carvalho, da Faculdade de Medicina de Lisboa, Director do Instituto de Fisiologia, por ter aceite ser nosso orientador, por ter autorizado que a parte experimental deste trabalho decorresse no referido Instituto, pelo seu brilhantismo, pelo seu infindável conhecimento, pelo seu amor pela investigação e pela sua constante disponibilidade, sem os quais não teria sido possível a concretização deste trabalho.

Ao Professor Doutor José Paulo Sales Luís, da Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa, nosso co-orientador, por toda a orientação profissional desde a licenciatura, pelo seu inestimável saber, pelo seu elevado rigor moral, pela forma amigável como sempre nos ajudou e pelo seu estímulo constante.

Ao Professor Doutor Carlos Marques-Neves, da Faculdade de Medicina de Lisboa, pelos conhecimentos transmitidos na área da Oftalmologia Experimental e Clínica, pela preciosa ajuda que nos concedeu ao longo do trabalho e pelo apoio e amizade que sempre demonstrou, o nosso muito obrigado.

À Professora Doutora Isabel Rocha, da Faculdade de Medicina de Lisboa, Directora da Unidade de Sistema Nervoso Autónomo do Instituto de Medicina Molecular, pelo apoio na realização da parte prática do trabalho, pelos ensinamentos e sugestões dispensados, pela sua permanente disponibilidade e pela simpatia com que nos recebeu.

À Dra. Maria do Amparo Barros, do Instituto de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Lisboa, pelo auxílio na parte experimental deste trabalho, pelo sorriso constante, palavras de incentivo e pela enorme amizade que desde sempre nos dispensou.

A todas as funcionárias do Instituto de Fisiologia, a D^a Maria Helena, D^a Anabela, D^a Fátima, D^a Luísa e D^a Belinha, pelo contributo que deram para a realização deste trabalho, pelo respeito e pelo bom ambiente de trabalho que proporcionaram.

Ao Professor Doutor António Ferreira, da Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa, Director do Hospital Escolar, pelo apoio e interesse demonstrados e pela dedicação ao trabalho que sempre exemplificou.

A todos os colegas e funcionários do Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa, pela competência reconhecida de toda a equipa médico-veterinária, pelo elevado nível de trabalho e companheirismo.

Ao Centro de Investigação Interdisciplinar em Sanidade Animal por ajudar a viabilizar a realização desta tese disponibilizando os meios financeiros ao abrigo do Projecto de Investigação 71/Oftalmologia.

Aos meus pais, pela sua constante ajuda e por me terem ensinado o mais importante, expresso o meu profundo reconhecimento.

Ao Luís, por toda a ajuda que nos dispensou ao longo da realização deste trabalho, pelo seu carinho e paciência.

Aos meus filhos André e Manuel, razão da minha existência, pelo tempo que lhes roubei com a minha ausência ou indisponibilidade.

A todos aqueles não mencionados e que de algum modo contribuíram para a concretização do presente trabalho.

Trabalhos científicos publicados no âmbito da Dissertação

De acordo com o disposto no nº 2 do Artigo 8º do Decreto-Lei 388/70 informa-se que parte dos resultados originais apresentados nesta dissertação foram objecto das publicações seguintes:

Publicações em revistas internacionais peer-reviewed

- Delgado, E., Marques-Neves, C., Rocha, I., Sales-Luis, J. e Silva-Carvalho, L. (2005). Adrenergic reactivity and myogenic tone in a perfused model of isolated rabbit eye. *Vet. Ophthalmol.* 8(6):431.
- Delgado, E., Marques-Neves, C., Rocha, I., Sales-Luis, J. e Silva-Carvalho, L. (2007). Effects of Vasointestinal Peptide and Neuropeptide Y in rabbit ocular vasculature. *Vet. Ophthalmol.* 10(5):326.
- Delgado, E., Marques-Neves, C., Rocha, I., Sales-Luis, J. e Silva-Carvalho, L. (2008a). Intrinsic vasomotricity and adrenergic effects in a model of isolated rabbit eye. *Acta Ophthalmol. Scand.*, in press.
- Delgado, E., Marques-Neves, C., Rocha, I., Sales-Luis, J. e Silva-Carvalho, L. (2008b). The influence of single-injection of endothelin-1 on spontaneous intravascular pressure oscillations in choroidal arterioles in vitro. *Acta Ophthalmol. Scand.*, in press.
- Delgado, E., Marques-Neves, C., Rocha, I., Sales-Luis, J. e Silva-Carvalho, L. (2008c). The effects of intraarterial amlodipine on pressure oscillations in choroidal arterioles in vitro. *Acta Ophthalmol. Scand.*, submitted for publication.
- Delgado, E., Marques-Neves, C., Rocha, I., Sales-Luis, J. e Silva-Carvalho, L. (2008d). The effects of nitric oxide on spontaneous oscillations in choroidal arterioles in vitro. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, submitted for publication.

Comunicações Orais apresentadas em Congressos Internacionais

- Delgado, E., Marques-Neves, C., Rocha, I., Sales-Luis, J. e Silva-Carvalho, L. (2005). Adrenergic reactivity and myogenic tone in a perfused model of isolated rabbit eye. Congresso do ECVO/ESVO (European College of Veterinary Ophthalmology/European Society of Veterinary Ophthalmology), Oporto, Portugal.
- Delgado, E., Marques-Neves, C., Rocha, I., Sales-Luis, J. e Silva-Carvalho, L. (2006). Effects of ET-1 and NO in an experimental model of rabbit eye.

Congresso da EVER (European Association for Vision and Eye Research), Vilamoura, Portugal.

- Delgado, E., Marques-Neves, C., Rocha, I., Sales-Luis, J. e Silva-Carvalho, L. (2007). Effects of Vasointestinal Peptide and Neuropeptide Y in rabbit ocular vasculature. Congresso do ECVO/ESVO/SOVI (Società di Oftalmologia Veterinaria Italiana), Génova, Itália.

Comunicações Orais apresentadas em Congressos Nacionais

- Delgado, E., Marques-Neves, C., Rocha, I., Sales-Luis, J. e Silva-Carvalho, L. (2003). Estudo da regulação da circulação ocular num modelo experimental de olho isolado de coelho – resultados preliminares. Livro de resumos da reunião da Sociedade Portuguesa de Biologia, Instituto Bento da Rocha Cabral, Lisboa.
- Delgado, E., Marques-Neves, C., Rocha, I., Sales-Luis, J. e Silva-Carvalho, L. (2005). Validação de um modelo experimental de olho isolado de coelho para estudo da regulação da circulação ocular. 3º Congresso em Ciências Veterinárias da Sociedade Portuguesa de Ciências Veterinárias, Santarém.
- Delgado, E., Marques-Neves, C., Rocha, I., Sales-Luis, J. e Silva-Carvalho, L. (2005). Vasomotricidade intrínseca da artéria oftálmica externa do coelho. 3º Congresso em Ciências Veterinárias da Sociedade Portuguesa de Ciências Veterinárias, Santarém.
- Delgado, E., Marques-Neves, C., Rocha, I., Sales-Luis, J. e Silva-Carvalho, L. (2007). Intrinsic vasomotricity and adrenergic effects in an isolated model of rabbit eye. Jornadas do Ensino Pós-Graduado da FMV – Simpósio do CIISA, Lisboa.

Posters apresentados em Congressos Internacionais

- Delgado, E., Marques-Neves, C., Rocha, I., Sales-Luis, J. e Silva-Carvalho, L. (2007). Effects of amlodipine in an experimental model of isolated rabbit eye. Congresso da ARVO (American Association for Research in Vision and Ophthalmology), Fort Lauderdale, E. U. A.

Livros de Resumos de Congressos

- Delgado, E., Marques-Neves, C., Rocha, I., Sales-Luis, J. e Silva-Carvalho, L. (2005). Adrenergic reactivity and myogenic tone in a perfused model of isolated rabbit eye. Livro de resumos do Congresso do European College of Veterinary

Ophthalmology/European Society of Veterinary Ophthalmology, Oporto, Portugal, pág. 104.

- Delgado, E., Marques-Neves, C., Rocha, I., Sales-Luis, J. e Silva-Carvalho, L. (2005). Validação de um modelo experimental de olho isolado de coelho para estudo da regulação da circulação ocular. Livro de Resumos do 3º Congresso em Ciências Veterinárias da Sociedade Portuguesa de Ciências Veterinárias, pág. 75.
- Delgado, E., Marques-Neves, C., Rocha, I., Sales-Luis, J. e Silva-Carvalho, L. (2005). Vasomotricidade intrínseca da artéria oftálmica externa do coelho. Livro de Resumos do 3º Congresso em Ciências Veterinárias da Sociedade Portuguesa de Ciências Veterinárias, pág. 76.
- Delgado, E., Marques-Neves, C., Rocha, I., Sales-Luis, J. e Silva-Carvalho, L. (2006). Effects of ET-1 and NO in an experimental model of rabbit eye. Livro de resumos do Congresso da EVER (European Association for Vision and Eye Research), Vilamoura, Portugal, Abstract nº 4241.
- Delgado, E., Marques-Neves, C., Rocha, I., Sales-Luis, J. e Silva-Carvalho, L. (2007). Effects of Vasointestinal Peptide and Neuropeptide Y in rabbit ocular vasculature. Livro de resumos do Congresso do ECVO/ESVO/SOVI, Génova, Itália, pág. 104.
- Delgado, E., Marques-Neves, C., Rocha, I., Sales-Luis, J. e Silva-Carvalho, L. (2007). Effects of amlodipine in an experimental model of isolated rabbit eye. Livro de resumos do Congresso da ARVO (American Association for Research in Vision and Ophthalmology), Flórida, E. U. A., Abstract nº 2289.
- Delgado, E., Marques-Neves, C., Rocha, I., Sales-Luis, J. e Silva-Carvalho, L. (2007). Intrinsic vasomotricity and adrenergic effects in an isolated model of rabbit eye. Livro de resumos das Jornadas do Ensino Pós-Graduado da FMV – Simpósio do CIISA, pág. 61.

O presente trabalho foi realizado ao abrigo do Projecto de Investigação 71/Oftalmologia financiado pelo Centro de Investigação Interdisciplinar em Sanidade Animal da Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa.

Índice Geral

	Página
I. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Preâmbulo.....	2
1.2. Anatomia do globo ocular.....	4
1.2.1. Embriologia.....	4
1.2.2. Constituição do globo ocular.....	4
1.2.3. Circulação ocular.....	9
1.2.3.1. Irrigação arterial do globo ocular.....	9
1.2.3.2. Drenagem venosa.....	12
1.2.3.3. Inervação.....	13
1.2.2. Modelo animal – coelho.....	15
1.3. Regulação da circulação ocular.....	16
1.3.1. Métodos de avaliação do fluxo sanguíneo ocular.....	17
1.3.2. Neurotransmissão, Co-transmissão e Neuromodulação.....	21
1.3.3. Autoregulação retiniana.....	22
1.3.4. Regulação da circulação coroideia – Controle autonómico versus autoregulação.....	24
1.3.2.1. Papel dos nervos autonómicos.....	25
1.3.2. 2. Efeito da activação de áreas bulbares.....	28
1.3.2.3. Autoregulação coroideia.....	30
1.3.3. Inervação nitrérgica.....	33
1.3.4. Endotelina-1 <i>in vivo</i>	36
1.3.5. Inervação peptidérgica.....	37
1.3.6. Efeito da adenosina.....	40
1.3.7. Efeito do oxigénio.....	41
1.4. Preparações isoladas oculares vasculares e suas aplicações na investigação oftálmica.....	42
1.4.1. Preparações isoladas de elementos vasculares oculares.....	43
1.4.1.1. Preparações de olho isolado.....	43
1.4.1.2. Preparações de segmentos arteriais isolados.....	44
1.4.2. Aplicações das preparações isoladas de elementos vasculares oculares	45
1.4.3. Substâncias que afectam a microvasculatura ocular <i>in</i>	

<i>vitro</i>	45
1.4.3.1. Agonistas adrenorreceptores.....	46
1.4.3.2. 5-Hidroxitriptamina (5-HT).....	46
1.4.3.3. Histamina.....	47
1.4.3.4. Acetilcolina.....	47
1.4.3.5. Dopamina.....	48
1.4.3.6. Prostanóides e tromboxanos.....	48
1.4.3.7. Endotelinas <i>in vitro</i>	48
1.4.3.8. Adenosina.....	49
1.4.3.9. Angiotensina.....	49
1.4.3.10. Insulina.....	50
1.4.3.11. Bloqueadores dos canais de cálcio.....	50
1.4.3.12. Lactato.....	51
1.4.4. Resposta miogénica em artérias isoladas	51
1.5. Doenças provocadas por desregulação da circulação ocular	52
1.5.1. Importância da regulação da circulação ocular na patogénese de doenças retinianas	52
1.5.2. Diabetes	54
1.5.3. Glaucoma	56
1.5.4. Síndrome vasospástico	60
1.5.5. Degenerescência macular relacionada com a idade	61
1.6. Novas estratégias terapêuticas	62
1.6.1. Bloqueadores dos canais de cálcio	62
1.6.2. Inibidores do sistema renina-angiotensina	64
1.6.3. Magnésio	65
1.7. Perspectiva em medicina veterinária de doenças oculares com repercussões vasculares	66
1.8. Variabilidade dos sinais biológicos	69
 II. OBJECTIVOS DO PRESENTE TRABALHO	 71
 III. PARTE EXPERIMENTAL	 73
CAPÍTULO 1 – Criação e optimização do modelo experimental	73
1.1. Introdução	74
1.1.1. Importância e relevância de preparações isoladas oculares	

vasculares.....	74
1.2. Localização anatômica relativa da vasculatura ocular do coelho.....	75
1.3. Criação do modelo experimental.....	76
1.3.1. Procedimentos cirúrgicos.....	77
1.3.2. Procedimentos experimentais.....	79
1.4. Otimização do modelo experimental com animais vivos.....	79
1.4.1. Material e Métodos.....	80
1.4.1.1. Anestesia e procedimentos cirúrgicos.....	80
1.4.1.2. Procedimentos experimentais.....	82
1.4.1.3. Fármacos e solução de perfusão.....	83
1.4.1.3. Aquisição e análise de dados.....	83
1.4.2. Resultados.....	83
1.5. Outros Procedimentos Experimentais.....	89
1.5.1. Experiências com medição da Pressão Intraocular	89
1.5.4. Experiências com destruição do bulbo cerebral.....	94
1.6. Discussão da criação e otimização do modelo experimental.....	94
1.6.1. Otimização do modelo experimental.....	94
1.7.2. Banho de órgãos.....	95
1.7.3. Tensão de oxigênio.....	95
1.7.4. pH extracelular.....	96
1.7.5. Medição do valor de PIO.....	96
1.7.6. Destruição mecânica do bulbo cerebral.....	97
1.7.7. Limitações e vantagens deste modelo experimental.....	97
 CAPÍTULO 2 - Moduladores adrenérgicos.....	 99
2.1. Introdução.....	100
2.2. Material e métodos.....	101
2.2.1. Anestesia e procedimentos cirúrgicos.....	101
2.2.2. Preparação do modelo experimental	101
2.2.3. Protocolo experimental	102
2.2.4. Fármacos e solução de perfusão	103
2.2.5. Análise de resultados.....	104
2.3. Resultados.....	104
2.3.1. Resultados da vasomotricidade intrínseca inicial sem administração de qualquer fármaco.....	105

2.3.2. Resultados da estimulação adrenérgica.....	107
2.3.2.1. Pressão de perfusão.....	107
2.3.3. Resultados da vasomotricidade intrínseca após estimulação com fármacos adrenérgicos.....	112
2.4. Discussão da modulação adrenérgica.....	119
2.4.1. Discussão dos resultados da vasomotricidade intrínseca inicial sem administração de qualquer fármaco	119
2.4.2. Discussão dos resultados da estimulação adrenérgica.....	120
2.4.3. Discussão dos resultados da vasomotricidade intrínseca após estimulação com fármacos adrenérgicos.....	125
 CAPÍTULO 3 – Endotelina-1.....	 127
3.1. Introdução.....	128
3.2. Material e métodos.....	129
3.2.1. Anestesia e procedimentos cirúrgicos.....	129
3.2.2. Preparação do modelo experimental	129
3.2.3. Protocolo experimental	130
3.2.4. Fármacos e solução de perfusão	131
3.2.5. Análise de resultados.....	131
3.3. Resultados	132
3.3.1. Resultados da vasomotricidade intrínseca inicial sem administração de qualquer fármaco.....	132
3.3.2. Pressão de perfusão	133
3.3.3. Frequência da vasomotricidade intrínseca	135
3.3.4. Amplitude da vasomotricidade intrínseca	135
3.4. Discussão.....	139
 CAPÍTULO 4 – Óxido Nítrico.....	 143
4.1. Introdução.....	144
4.2. Material e métodos.....	145
4.2.1. Anestesia e procedimentos cirúrgicos.....	145
4.2.2. Preparação do modelo experimental	145
4.2.3. Protocolo experimental	146
4.2.4. Fármacos e solução de perfusão	147
4.2.5. Análise de resultados.....	147
4.3. Resultados	148

4.3.1. Resultados da vasomotricidade intrínseca inicial sem administração de qualquer fármaco.....	148
4.3.2. Pressão de perfusão	149
4.3.3. Frequência da vasomotricidade intrínseca	150
4.3.4. Amplitude da vasomotricidade intrínseca	152
4.4. Discussão.....	157
 CAPÍTULO 5 – Neuropéptidos.....	161
5.1. Introdução.....	162
5.2. Material e métodos.....	163
5.2.1. Anestesia e procedimentos cirúrgicos.....	163
5.2.2. Preparação do modelo experimental	164
5.2.3. Protocolo experimental	165
5.2.4. Fármacos e solução de perfusão	165
5.2.5. Análise de resultados.....	166
5.3. Resultados.....	167
5.3.1. Resultados da vasomotricidade intrínseca inicial sem administração de qualquer fármaco.....	167
5.3.2. Pressão de perfusão.....	167
5.3.3. Frequência da vasomotricidade intrínseca	168
5.3.4. Amplitude da vasomotricidade intrínseca	169
5.4. Discussão.....	175
 CAPÍTULO 6 – Bloqueadores dos canais de cálcio.....	179
6.1. Introdução.....	180
6.2. Material e métodos.....	181
6.2.1. Anestesia e procedimentos cirúrgicos.....	181
6.2.2. Preparação do modelo experimental	181
6.2.3. Protocolo experimental	182
6.2.4. Fármacos e solução de perfusão	183
6.2.5. Análise de resultados.....	184
6.3. Resultados	184
6.3.1. Resultados da vasomotricidade intrínseca inicial sem administração de qualquer fármaco.....	185
6.3.2. Pressão de perfusão.....	185
6.3.3. Frequência da vasomotricidade intrínseca.....	187

6.3.4. Amplitude da vasomotricidade intrínseca.....	188
6.4. Discussão.....	194
CAPÍTULO 7 – Experiência Complementar: Variações no débito e na viscosidade da solução de perfusão.....	199
7.1. Introdução.....	200
7.2. Material e métodos.....	201
7.2.1. Anestesia e procedimentos cirúrgicos.....	201
7.2.2. Preparação do modelo experimental	201
7.2.3. Protocolo experimental	202
7.2.4. Fármacos e solução de perfusão	203
7.2.5. Análise de resultados.....	203
7.3. Resultados.....	203
7.4. Discussão.....	207
CAPÍTULO 8 – Análise de variabilidade.....	211
8.1. Introdução.....	212
8.2. Material e métodos.....	214
8.3. Resultados	214
8.3.1. Com o método de Transformada Discreta de Wavelet.....	214
8.3.2. Com o método de Transformada Rápida de Fourier.....	216
8.4. Discussão.....	219
IV – DISCUSSÃO GERAL.....	223
4.1. Escolha do modelo animal.....	224
4.2. Vantagens do modelo experimental	225
4.3. Limitações do modelo experimental	226
4.4. Discussão geral dos resultados da resposta de vasomotricidade intrínseca.....	227
4.4.1. Mecanismos de Autoregulação.....	227
4.4.2. Eventual resposta miogénica exarcerbada no nosso modelo.....	232
4.4.3. Sede de origem do tónus miogénico.....	233
4.4.4. Mecanismo metabólico.....	234
4.4.5. Tempo.....	235
4.4.6. Relações anatómicas.....	235

4.4.7. Idade.....	236
4.4.8. Glaucoma.....	236
4.4.9. Actividade vasospástica.....	237
4.4.10. Artéria oftálmica externa.....	237
4.4.11. Stress de estiramento.....	238
4.4.12. Disponibilidade de cálcio.....	238
4.5. Discussão geral dos resultados das alterações na pressão de perfusão.....	239
4.6. Discussão geral da modulação da vasomotricidade intrínseca pelos neurotransmissores.....	241
V – CONCLUSÕES.....	245
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	249

Índice de fotografias

	Página
Foto 1 – Plexo nervoso do gânglio ciliar de olho de coelho (original).....	77
Foto 2 – Nesta foto pode ver-se o catéter introduzido na artéria oftálmica externa em cabeça de coelho proveniente do matadouro (original).....	78
Foto 3 – Cateterismo da artéria oftálmica externa em cabeça de coelho proveniente do matadouro, imagem mais próxima e legendada. Para a realização do cateterismo da artéria oftálmica externa do coelho recorreu-se a uma dissecação elaborada e cuidadosa da órbita e toda a região da face retirando-se a porção vertical da mandíbula, o masséter e músculos pterigoideus medial e lateral, o arco zigomático e músculos associados. Seguiu-se o trajecto da artéria carótida externa, passando pela artéria maxilar até à emissão da artéria oftálmica externa, procedendo-se ao seu cateterismo e laqueando-se a artéria palatina descendente, sempre com a ajuda do microscópio cirúrgico (original).....	78
Foto 4 – Canulação da veia marginal da orelha de coelho para injeção do agente anestésico (original).....	80
Foto 5 – Exposição da laringe e traqueia de coelho na região cervical ventral (original).....	80
Foto 6 – Traqueostomia em coelho abaixo da laringe, inserção de cânula traqueal e isolamento da artéria carótida externa (original).....	81
Foto 7 – Cateterismo retrógrado da artéria carótida externa esquerda de coelho com cateter de polipropileno para monitorização da pressão arterial e cânula traqueal <i>in situ</i> (original).....	81
Foto 8 – Exsanguinação pela veia jugular esquerda e artéria carótida	

esquerda após 30 minutos de espera depois da administração de heparina e posterior eutanásia (original).....	82
Foto 9 – Aspecto geral do «set-up» experimental (original).....	83
Foto 10 – A injeção de azul de metileno no fim da experiência para confirmar a perfusão do globo ocular permite observar pigmentação da íris e da pele das pálpebras (original).....	88
Foto 11 – A injeção de azul de metileno no fim da experiência permite visualizar artérias conjuntivais e ciliares anteriores coradas (original).....	88
Foto 12 – Após o corte sagital do olho pode constatar-se a presença de pigmento ao nível de toda a úvea que compreende a íris, o corpo ciliar e a coróide e também no folheto retiniano que se destaca (original).....	82
Foto 13 – Preparação da micropipeta de vidro colocando os fármacos nos capilares para posterior injeção vítrea (original).....	90
Foto 14 – Aspecto da ponta da micropipeta de vidro (original).....	90
Foto 15 – Colocação da ponta da micropipeta de vidro em microincisão escleral ao nível da <i>pars plana</i> do olho de coelho (original).....	91
Foto 16 – Vista do «set-up» experimental com a micropipeta de vidro e respectivos capilares com os tubos de borracha e torneiras de três vias para possibilitar a injeção (original).....	91
Foto 17 – Introdução de agulha de «butterfly» 25 G no corpo vítreo ao nível da <i>pars plana</i> do olho de coelho e injeção de solução de tyrode corada com azul de metileno (original).....	92
Foto 18 – Introdução de agulha 26 G no corpo vítreo ao nível da <i>pars plana</i> do olho de coelho directamente conectada a um transdutor de pressão (original).....	111

Índice de figuras

	Página
Fig. 1.1 – Imagem de angiografia de cabeça de coelho.....	76
Fig. 1.2 – Injecção de 0.1 ml de tyrode intraarterial. Podemos visualizar o artefacto resultante da injecção que se traduz num pico de pressão assinalado pela seta e observar que a pressão de perfusão (PP) registada ao nível da artéria oftálmica externa recupera o traçado original, não se observando efeito mecânico resultante dessa injecção.....	85
Fig. 1.3 – Exemplo do efeito da injecção de fenilefrina (Phe) 250 µg/ml na pressão de perfusão (PP, mm Hg) ao longo da artéria oftálmica externa, observando-se o artefacto resultante da injecção que se traduz num pico transitório no registo de pressão assinalado com uma seta, e o efeito do fármaco que se traduz numa curva sustentada de elevação da pressão de perfusão correspondente a vasoconstricção local.....	86
Fig. 1.4 – Outro exemplo do efeito da injecção de fenilefrina (Phe) 250 µg/ml sobre a pressão de perfusão (PP, mm Hg) ao longo da artéria oftálmica externa, observando-se o artefacto resultante da injecção (seta) e o efeito do fármaco, que corresponde a uma curva sustentada de elevação da pressão de perfusão, ou seja, vasoconstricção local.....	86
Fig. 1.5 – Exemplo de sinal de calibração da pressão de perfusão (PP) expressa em mm Hg no final da experiência constituído, neste caso particular, por três ondas quadradas de 40 mm Hg.....	87
Fig. 1.6 – Visualização do artefacto resultante da injecção de ET-1 sob a forma de um pico transitório na pressão de perfusão ao longo da artéria oftálmica externa (PP), assinalado com a seta. Podemos visualizar também os efeitos obtidos com a injecção de Endotelina-1 (ET-1, 27 µg/ml), sendo que no eixo da esquerda temos a representação da escala da pressão de perfusão ao longo da artéria	

oftálmica externa (PP), estando o traçado representado a vermelho, e no eixo da direita temos a representação da escala da PIO, estando o traçado representado a azul.....	93
Fig. 2.1 – Exemplo de traçado de pressão de perfusão na artéria oftálmica externa (PP, mm Hg) basal, evidenciando as alterações devidas a vasomotricidade intrínseca, antes da injeção de qualquer fármaco, representado a vermelho. A azul está representado o histograma correspondente ao mesmo traçado, em que se evidencia a frequência das oscilações vasospásticas em Hertz (Hz).....	105
Fig. 2.2 – Outro exemplo de traçado de pressão de perfusão na artéria oftálmica externa (PP, mm Hg) com presença de tônus miogénico basal, antes da administração de qualquer fármaco.....	106
Fig. 2.3 – Sinal obtido aquando da perfusão de tyrode via cateter de três vias quando está conectado à bomba de perfusão contínua e ao transdutor de pressão, mas não está inserido na artéria oftálmica do coelho. A linha de registo não se afasta do zero e não apresenta qualquer tipo de oscilações.....	106
Fig. 2.4 – Exemplo do efeito da injeção intraarterial de fenilefrina (Phe, 250 µg/ml) na pressão de perfusão (PP, mm Hg), observando-se o artefacto resultante da injeção que se traduz num pico transitório no registo de pressão assinalado com uma seta, e o efeito do fármaco, que provocou vasoconstrição e alteração das características da vasomotricidade intrínseca, com diminuição da frequência e aumento da amplitude das oscilações.....	116
Fig. 2.5 – Exemplo de traçado devido à injeção de labetalol (Lab) observando-se o artefacto resultante da injeção (seta) e o efeito do fármaco sobre a pressão de perfusão (PP, mm Hg) que provocou vasodilatação, diminuição da frequência e da amplitude das oscilações de tônus miogénico.....	117
Fig. 2.6 – Exemplo de traçado de vasomotricidade intrínseca devido à	

- injecção de fentolamina (Fento), observando-se o artefacto resultante da injecção (seta), e as posteriores alterações na pressão de perfusão (PP, mm Hg), com ocorrência de vasodilatação e diminuição da frequência e amplitude das oscilações, diminuindo a intensidade da vasomotricidade intrínseca..... 118
- Fig. 2.7** – Exemplo de traçado de experiência completa. Observa-se vasomotricidade intrínseca basal, os artefactos resultante das injecções e as posteriores alterações na pressão de perfusão (PP, mm Hg) com ocorrência de vasoconstrição devido à injecção de fenilefrina (Phe), vasodilatação devido à prazosina e manutenção de PP após Phe+Praz..... 118
- Fig. 3.1** – Exemplo de traçado evidenciando as oscilações devidas a vasomotricidade intrínseca inicial com alterações da pressão de perfusão (PP) expressa em mm Hg, independentes da acção de qualquer fármaco..... 133
- Fig. 3.2** – Exemplo do efeito obtido após a injecção de endotelina-1 intraarterial (ET-1, 27 µg/ml, IA) no grupo A na pressão de perfusão (PP, mm Hg) ao longo da artéria oftálmica externa observando-se o artefacto resultante da injecção que provocou um pico transitório no registo de pressão assinalado com uma seta e o efeito do fármaco que originou uma breve vasodilatação inicial (seta vermelha) seguido de vasoconstrição e aumento da frequência e amplitude das oscilações do tónus miogénico..... 138
- Fig. 3.3** – Exemplo de traçado obtido após a injecção de ET-1 intraarterial (27 µg/ml, IA) ao nível da pressão de perfusão (PP, em mm Hg) ao longo da artéria oftálmica externa no grupo B. Neste caso concreto a forte vasoconstrição e potente vasospasmo foram muito prolongados no tempo, estando representado o traçado de uma hora..... 138
- Fig. 3.4** – Exemplo de traçado de pressão de perfusão ao longo da artéria oftálmica externa (PP, em mm Hg) no grupo B, antes e após a injecção de ET-1 intravítrea (IV) assinalada com a seta, não se

verificando alterações nem na pressão de perfusão nem nas características da vasomotricidade intrínseca.....	139
Fig. 4.1 – Exemplo de traçado de pressão de perfusão (PP, mm Hg) com oscilações de vasomotricidade intrínseca inerentes à contractilidade da própria vasculatura e independentes da acção de qualquer fármaco.....	149
Fig. 4.2 – Exemplo do efeito da injeção intraarterial de L-Arg ao nível da pressão de perfusão (PP, mm Hg) observando-se o artefacto resultante da injeção que provocou um pico transitório no registo de pressão assinalado com uma seta e o efeito do fármaco, que se traduziu por vasodilatação e diminuição da frequência e da amplitude das oscilações vasomotoras.....	156
Fig. 4.3 –Exemplo do traçado obtido ao nível da pressão de perfusão (PP, mm Hg) após a injeção intraarterial de fenilefrina (Phe, 250 µg/ml) observando-se o artefacto resultante da injeção assinalado com uma seta e depois o efeito obtido ocorrendo vasoconstrição e diminuição da frequência e aumento da amplitude das oscilações ao nível da vasomotricidade intrínseca.....	156
Fig. 4.4 – Exemplo do efeito da injeção intraarterial de L-NAME (30 mg/ml) ao nível da pressão de perfusão (PP, mm Hg) observando-se o artefacto resultante da injeção assinalado com uma seta e após isso vasoconstrição e ao nível da vasomotricidade intrínseca aumento da frequência e diminuição da amplitude das oscilações.....	157
Fig. 5.1 – Exemplo de traçado de pressão de perfusão (PP, mm Hg) com presença de tónus miogénico basal antes da administração de qualquer fármaco.....	167
Fig. 5.2 – Exemplo do registo obtido aquando da injeção intraarterial de NPY (200 µg/ml) na pressão de perfusão (PP, mm Hg). Observou-se o artefacto resultante da injeção, que provocou um pico transitório no	

- registo de pressão assinalado com uma seta, e o efeito provocado pelo fármaco com ocorrência de vasoconstrição e aumento da frequência e da amplitude das oscilações vasomotoras..... 174
- Fig. 5.3** – Exemplo do traçado observado aquando da injeção intraarterial de VIP (200 µg/ml) na pressão de perfusão (PP, mm Hg), observando-se o artefacto resultante da injeção, assinalado com uma seta, e após isso vasodilatação e diminuição da frequência e da amplitude das oscilações de tónus miogénico..... 175
- Fig. 6.1** – Exemplo de traçado de pressão de perfusão (PP, mm Hg) inicial com oscilações vasomotoras inerentes à contractilidade da própria vasculatura e independentes da acção de qualquer fármaco..... 185
- Fig. 6.2** – Exemplo do efeito da 1ª injeção intraarterial de amlodipina no Grupo A (n=6) ao nível da pressão de perfusão (PP, mm Hg). Inicialmente observa-se o registo basal, sem influência de nenhum fármaco. Em seguida observa-se o artefacto resultante da injeção, que provocou um pico transitório no registo de pressão assinalado com uma seta, e depois o efeito do fármaco, com vasodilatação e diminuição da frequência e da amplitude das oscilações de vasomotricidade intrínseca..... 192
- Fig. 6.3** – Nesta figura mostra-se um dos traçados obtidos pelo registo da pressão de perfusão (PP, mm Hg) após a primeira injeção intraarterial de ET-1, seguida pela injeção de amlodipina, no Grupo B (n=6), estando os artefactos resultantes das injeções assinalados com setas. Observou-se vasoconstrição e estímulo da vasomotricidade intrínseca após a ET-1, e vasodilatação com diminuição drástica da frequência e da amplitude das oscilações de vasomotricidade intrínseca após a amlodipina..... 193
- Fig. 6.4** – Exemplo do efeito da segunda injeção intraarterial de ET-1 na pressão de perfusão (PP, mm Hg) no Grupo B (n=6). No início do traçado, sob o efeito da administração prévia de amlodipina, tínhamos vasodilatação e ausência de vasospasmo. Após a injeção

de ET-1 (artefacto resultante da injeção assinalado com uma seta) voltamos a obter uma resposta vasoconstritora potente e retorno de oscilações exuberantes de vasomotricidade intrínseca.....	194
Fig. 7.1 – Efeito observado sobre a pressão de perfusão ao nível da artéria oftálmica externa do coelho após variação do débito da bomba de perfusão contínua. A pressão de perfusão aumentou de 14 mm Hg para 22 e retomou o valor de 14 mm Hg quando se voltou ao débito inicial.....	204
Fig. 7.2 – Efeito observado sobre a pressão de perfusão ao nível da artéria oftálmica externa do coelho após substituição da solução de perfusão de tyrode por sangue heparinizado. A pressão de perfusão aumentou de 14 mm Hg para 31mm Hg.....	205
Fig. 7.3 – Efeito observado sobre a pressão de perfusão ao nível da artéria oftálmica externa do coelho com perfusão de sangue heparinizado após injeção intraarterial de fenilefrina. Observou-se vasoconstrição tendo a pressão de perfusão variado de 31 mm Hg para 43 mm Hg.e estímulo da vasomotricidade intrínseca.....	206
Fig. 7.4 – Efeito observado sobre a pressão de perfusão ao nível da artéria oftálmica externa do coelho após variação do débito da bomba de perfusão contínua, substituição da solução de perfusão por sangue e injeção de fenilefrina intraarterial na dose de 250 µg/ml.....	206

Índice de gráficos

	Página
Gráfico 2.1 – Este gráfico ilustra as alterações na pressão de perfusão (PP, mm Hg) ao longo da artéria oftálmica externa após a injeção de fenilefrina (Phe) 25 µg/ml, 250 µg/ml e 2500 µg/ml, sendo os resultados expressos como média ± SEM (n=6, * P<0.005).....	110
Gráfico 2.2 – Neste gráfico mostram-se as alterações na pressão de perfusão ao longo da artéria oftálmica externa (PP, mm Hg) após a injeção de fenilefrina (Phe) 250 µg/ml, labetalol 5mg/ml e Phe 250 µg/ml conjuntamente com labetalol 5 mg/ml, apresentando-se os resultados como média ± SEM (n=6, * P<0.005).....	110
Gráfico 2.3 – Neste gráfico ilustram-se as modificações na pressão de perfusão ao longo da artéria oftálmica externa (PP, mm Hg) após a injeção de fenilefrina (Phe) 250 µg/ml, prazosina 0.5 mg/ml e fenilefrina (Phe) 250 µg/ml com prazosina (Praz) 0.5 mg/ml, sendo os resultados expressos como média ± SEM (n=6, * P<0.005; # não se registaram diferenças entre as médias).....	111
Gráfico 2.4 – Neste gráfico mostram-se as modificações na pressão de perfusão ao longo da artéria oftálmica externa (PP, mm Hg) após a injeção de fenilefrina (Phe) 250 µg/ml, Fentolamina 6 mg/ml e Phe 250 µg/ml mais Fentolamina (Fento) 6 mg/ml, estando os resultados apresentados como média ± SEM (n=6, * P<0.05).....	111
Gráfico 2.5 – Este gráfico ilustra as alterações na frequência da vasomotricidade intrínseca, expressa em n° de oscilações por minuto, observando-se que os quatro fármacos induziram diminuição da frequência das oscilações. As duas primeiras colunas são referentes ao grupo A (n=20), no qual se incluem os resultados da injeção inicial de fenilefrina (Phe). As duas segundas colunas são referentes à injeção de labetalol (Lab) no grupo B (n=6), as duas terceiras são referentes à injeção de prazosina (Praz) intraarterial no grupo C (n=6) e finalmente as duas últimas colunas são referentes à injeção de fentolamina (Fento) no grupo D (n=6),	

sendo os resultados expressos como média \pm SEM (* $P < 0.005$; # $P < 0.05$)..... 114

Gráfico 2.6 – Neste gráfico mostram-se as modificações na amplitude (mm Hg) das oscilações provocadas pela vasomotricidade intrínseca, após a injeção dos fármacos adrenérgicos. As duas primeiras colunas são referentes ao grupo A ($n = 20$) no qual se incluem os 20 resultados da injeção inicial de fenilefrina (Phe) e observa-se um aumento muito significativo da amplitude. As duas segundas colunas são referentes à injeção de labetalol (Lab) no grupo B ($n = 6$), as duas terceiras são referentes à injeção de prazosina (Praz) no grupo C ($n = 6$) e finalmente as duas últimas colunas são referentes à injeção de fentolamina (Fento) no grupo D ($n = 6$), observando-se com estes três fármacos diminuições da amplitude. Os resultados apresentam-se como média \pm SEM (* $P < 0.005$; # $P < 0.05$)..... 115

Gráfico 3.1 – Este gráfico ilustra o efeito inicial de vasodilatação seguido de vasoconstrição após a injeção de endotelina-1 intraarterial (ET-1, 27 $\mu\text{g/ml}$, IA) no grupo A ($n=6$) na pressão de perfusão (PP, mm Hg) ao longo da artéria oftálmica externa. Seguidamente o efeito da injeção intravítrea (IV) no grupo B ($n=6$) e efeito inicial de vasodilatação seguido de vasoconstrição após a injeção de endotelina-1 intraarterial (ET-1, 27 $\mu\text{g/ml}$, IA) no grupo B, sendo os resultados expressos como média \pm SEM (* $P < 0.005$; # $P < 0.05$)..... 136

Gráfico 3.2 – Neste gráfico mostramos as alterações na frequência da vasomotricidade intrínseca, expressa em n° de oscilações por minuto. A primeira e a segunda colunas são referentes ao grupo A ($n=6$) no qual se efectuou apenas a injeção de ET-1 intraarterial (ET-1, 27 $\mu\text{g/ml}$, IA). A terceira e a quarta colunas são referentes à injeção de ET-1 intravítrea (IV) no grupo B ($n=6$) e as duas últimas são referentes à injeção de ET-1 intraarterial (ET-1, 27 $\mu\text{g/ml}$, IA) no grupo B, sendo os resultados apresentados como média \pm SEM (* $P < 0.05$, # diferença estatisticamente não significativa)..... 136

- Gráfico 3.3** – Neste gráfico representam-se as modificações na amplitude (mm Hg) das oscilações provocadas pela vasomotricidade intrínseca após a injeção de ET-1. A primeira e a segunda colunas são referentes ao grupo A (n=6) no qual se efectuou apenas a injeção de ET-1 intraarterial (ET-1, 27 µg/ml, IA). A terceira, a quarta, a quinta e a sexta colunas são referentes ao grupo B (n=6). A terceira e a quarta colunas referem-se à injeção de ET-1 intravítrea (IV) e as duas últimas são referentes à injeção de ET-1 intraarterial no grupo B, estando os resultados expressos como média ± SEM (* P<0.05; # diferença estatisticamente não significativa)..... 137
- Gráfico 4.1** – Este gráfico ilustra os efeitos da injeção intraarterial das três diluições de L-Arg e por último da injeção de fenilefrina (Phe) 250 µg/ml na pressão de perfusão ao longo da artéria oftálmica externa (PP, mm Hg) no Grupo A (n=6), estando os resultados expressos como média ± SEM (* P<0.005; # P<0.05)..... 153
- Gráfico 4.2** – Neste gráfico mostram-se efeitos da injeção intraarterial das três diluições de L-NAME (10 mg/ml, 20 mg/ml e 30 mg/ml) e por último da injeção de L-Arg 100 mg/ml na pressão de perfusão ao longo da artéria oftálmica externa (PP, mm Hg) no Grupo B (n=6), estando os resultados apresentados como média ± SEM (* P<0.005; # P<0.05)..... 153
- Gráfico 4.3** – Este gráfico representa os efeitos da injeção intraarterial das três diluições de L-Arg e por último da injeção de fenilefrina (Phe) na frequência das oscilações resultantes da vasomotricidade intrínseca expressa em nº oscilações por minuto no Grupo A (n=6), sendo os resultados expressos como média ± SEM (* P<0.005; # P<0.05)..... 153
- Gráfico 4.4** – Neste gráfico representam-se os efeitos da injeção intraarterial das três diluições de L-NAME e por último da injeção de L-Arg na frequência das oscilações resultantes da vasomotricidade intrínseca expressa em nº oscilações por minuto no Grupo B (n=6), estando os resultados apresentados como média ± SEM (* P<0.005; #

P<0.05).....	153
Gráfico 4.5 – Este gráfico ilustra os efeitos da injeção intraarterial das três diluições de L-Arg e por último da injeção de fenilefrina (Phe) na amplitude das oscilações em mm Hg resultantes da vasomotricidade intrínseca no Grupo A (n=6), sendo os resultados expressos como média ± SEM (* P<0.05).....	155
Gráfico 4.6 – Este gráfico representa os efeitos da injeção intraarterial das três diluições de L-NAME e por último da injeção de L-Arg na amplitude das oscilações em mm Hg resultantes da vasomotricidade intrínseca no Grupo B (n=6), estando os resultados apresentados como média ± SEM (* P<0.005; # P<0.05).....	155
Gráfico 5.1 – Neste gráfico representam-se os efeitos vasoconstritores das três injeções intraarteriais de NPY (200 µg/ml) na pressão de perfusão (PP, mm Hg) ao longo da artéria oftálmica externa no Grupo A (n=6), estando os resultados representados como média ± SEM (* P<0.05).....	171
Gráfico 5.2 – Este gráfico ilustra os efeitos vasodilatadores das três injeções intraarteriais de VIP (200 µg/ml) na pressão de perfusão (PP, mm Hg) ao longo da artéria oftálmica externa no Grupo B (n=6), sendo os resultados expressos como média ± SEM (* P<0.05; # P<0.005).....	171
Gráfico 5.3 – Neste gráfico demonstram-se os efeitos das três injeções intraarteriais de NPY (200 µg/ml) no Grupo A (n=6) que provocaram aumento na frequência das oscilações resultantes da vasomotricidade intrínseca expressa em nº oscilações por minuto (resultados são expressos como média ± SEM) (* P<0.005; # P<0.05).....	172
Gráfico 5.4 – Este gráfico ilustra os efeitos das três injeções intraarteriais de VIP (200 µg/ml) no Grupo B (n=6), que provocaram diminuição na frequência das oscilações resultantes da vasomotricidade intrínseca	

expressa em nº oscilações por minuto, estando os resultados expressos como média \pm SEM (* P<0.005; # P<0.05).....	172
Gráfico 5.5 – Neste gráfico representam-se os efeitos das três injeções intraarteriais de NPY (200 µg/ml) no Grupo A (n=6), que aumentaram a amplitude das oscilações (mm Hg) resultantes da vasomotricidade intrínseca, sendo os resultados expressos como média \pm SEM (* P<0.05).....	173
Gráfico 5.6 – Neste gráfico demonstram-se os efeitos das três injeções intraarteriais de VIP (200 µg/ml) no Grupo B (n=6) na diminuição da amplitude das oscilações em mm Hg resultantes da vasomotricidade intrínseca, estando os resultados expressos como média \pm SEM (* P<0.05; # P<0.005).....	173
Gráfico 6.1 – Este gráfico ilustra os efeitos da injeção intraarterial de amlodipina (3 mg/ml) alternadamente com a fenilefrina (Phe 250 µg/ml) na pressão de perfusão (PP, mm Hg) ao longo da artéria oftálmica externa, no Grupo A (n=6), sendo os resultados expressos como média \pm SEM. A amlodipina provocou vasodilatação e a fenilefrina vasoconstrição (* P<0.005).....	189
Gráfico 6.2 – Neste gráfico representam-se os efeitos da injeção intraarterial de ET-1 (27 µg/ml) que se comportou como vasoconstritor, seguida da injeção de amlodipina (3 mg /ml), que se comportou como vasodilatador, na pressão de perfusão (PP, mm Hg) ao longo da artéria oftálmica externa, no Grupo B (n=6). Os resultados são apresentados como média \pm SEM (* P<0.005; # P<0.05).....	190
Gráfico 6.3 – Este gráfico demonstra os efeitos da injeção intraarterial de amlodipina (3 mg/ml) alternadamente com a fenilefrina (250 µg/ml) na frequência das oscilações resultantes da vasomotricidade intrínseca, expressa em nº oscilações por minuto, no Grupo A (n=6) (resultados expressos como média \pm SEM (* P<0.005; # P<0.05).....	190

Gráfico 6.4 – Este gráfico ilustra os efeitos da injeção intraarterial de ET-1 (27 µg/ml), da injeção de amlodipina (3 mg /ml) e repetição do procedimento, na frequência das oscilações de vasomotricidade intrínseca, expressa em nº oscilações por minuto, no Grupo B (n=6), estando os resultados representados como média ± SEM (* P<0.05).....	191
Gráfico 6.5 – Neste gráfico representam-se os efeitos da injeção intraarterial de amlodipina (3 mg/ml) alternadamente com a fenilefrina (250 µg/ml) na amplitude das oscilações (mm Hg) resultantes da vasomotricidade intrínseca, no Grupo A (n=6), sendo os resultados expressos como média ± SEM (* P<0.05; # P<0.005).....	191
Gráfico 6.6 – Este gráfico demonstra os efeitos da injeção intraarterial ET-1 (27 µg/ml), da injeção de amlodipina (3 mg /ml) e repetição do procedimento, na amplitude das oscilações em mm Hg resultantes da vasomotricidade intrínseca no Grupo B (n=6) (resultados expressos como média ± SEM, * P<0.05; # P<0.005).....	192
Gráfico 8.1 – Gráfico de Transformada Discreta de Wavelet obtido de traçado registado a partir da artéria carótida externa no coelho vivo. Encontram-se ondas presentes na janela das altas frequências (HF) devido ao Sistema Nervoso Parassimpático, e ondas presentes na janela das baixas frequências (LF) devido ao Sistema Nervoso Simpático. As VLF não são detectáveis.....	214
Gráfico 8.2 – Gráfico de Transformada Discreta de Wavelet obtido de traçado registado a partir da artéria oftálmica externa no modelo de olho isolado <i>in vitro</i> . Não está presente nenhuma onda na janela das altas frequências (HF) nem das baixas frequências (LF), uma vez que o animal está morto e o sistema nervoso autónomo está suprimido. As VLF não são detectáveis.....	215
Gráfico 8.3 – Transformada Rápida de Fourier do sinal da artéria oftálmica externa no modelo de olho isolado <i>in vitro</i> basal. No eixo dos x temos a frequência em Hertz (Hz) e no eixo dos y temos a Potência	

do espectro em mm Hg²/Hz. Não está presente nenhuma banda na zona das altas frequências (HF) nem das baixas frequências (LF). Existe uma banda no âmbito das frequências muito baixas (VLF) como valor aproximado de 0.03 Hz..... 216

Gráfico 8.4 – Transformada Rápida de Fourier do sinal da artéria oftálmica externa no modelo de olho isolado in vitro após administração de L-NAME. No eixo dos x temos a frequência em Hertz (Hz) e no eixo dos y temos a Potência do espectro em mm Hg²/Hz. Não está presente nenhuma banda na zona das altas frequências (HF) nem das baixas frequências (LF). Existe uma banda com o valor aproximado de 0.02 Hz, logo verificou-se um aumento na frequência das oscilações após o fármaco. No entanto, este valor continua no âmbito das frequências muito baixas (VLF)..... 217

Gráfico 8.5 – Transformada Rápida de Fourier do sinal da artéria oftálmica externa no modelo de olho isolado in vitro após administração de L-NAME. No eixo dos x temos a frequência em Hertz (Hz) e no eixo dos y temos a Potência do espectro em mm Hg²/Hz. Não está presente nenhuma banda na zona das altas frequências (HF) nem das baixas frequências (LF). Existe uma banda com o valor aproximado de 0.06 Hz, logo verificou-se um aumento na frequência das oscilações após o fármaco. No entanto, este valor continua no âmbito das frequências muito baixas (VLF)..... 218

Índice de Quadros

	Página
Quadro 1: Quadro resumo dos efeitos obtidos com estimulação farmacológica no modelo de olho isolado de coelho.....	244

Índice de abreviaturas usadas

<i>et al.</i>	- E outros
L-NAME	- N-nitro-L-Arginina Metil Éster
ET-1	- Endotelina-1
VIP	- Péptido Vasoactivo Intestinal
NPY	- Neuropeptido Y
PIO	- Pressão intraocular
EPR	- epitélio pigmentado da retina
ON	- Óxido Nítrico
Pa	- Pressão arterial
R	- Resistência
mm Hg	- milímetros de Mercúrio
cm	- centímetros
LASER	- Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
SPECT	- Single Photon Emission Computed Tomography
CDI	- Ecografia com Doppler Colorido
OFB	- Fluxo Sanguíneo Ocular
RVA	- Retinal Vessel Analyzer
pH	- $-\log (H^+)$
Hz	- Hertz
PHI	- Péptido Histidina Leucina
CO ₂	- Dióxido de Carbono
PAM	- Pressão Arterial Média
CGRP	- Calcitonin Gene-Related Peptide
SP	- Substância P
ATP	- Adenosina Trifosfato
5-HT	- 5-hydroxitriptamina
%	- por cento
ACE	- enzima de conversão da angiotensina
BCC	- Bloqueadores dos canais de cálcio
AMD	- Degenerescência macular relacionada com a idade
O ₂	- Oxigénio
PGF _{2α}	- Prostaglandina F _{2α}
mg	- miligrama
Kg	- Kilograma

µg	- micrograma
IV	- Intravenoso
ng	- nanograma
min	- minuto
RNA _m	- Ácido Desoxirribonucleico mensageiro
AT-1	- Receptores para angiotensina I
Ca	- Cálcio
K	- Potássio
Zn	- Zinco
Fe	- Ferro
Na	- Sódio
mmol	- milimole
l	- litro
<i>bid</i>	- <i>bi in die</i>
VLF	- muito baixa frequência
LF	- baixa frequência
HF	- alta frequência
FC	- frequência cardíaca
TRF	- Transformada Rápida de Fourier
SNA	- Sistema Nervoso Autônomo
h	- hora
°C	- graus centígrados
mm	- milímetros
UI	- Unidades Internacionais
ml	- mililitros
grs	- grama
Ltd.	- limitada
E.U.A.	- Estados Unidos da América
NaCl	- Cloreto de sódio
KCl	- Cloreto de potássio
CaCl ₂	- Cloreto de cálcio
MgCl ₂	- Cloreto de magnésio
NaH ₂ PO ₄	- Dihidrogenofosfato de sódio
NaHCO ₃	- Bicarbonato de sódio
Fig.	- Figura
PP	- Pressão de perfusão

s	- segundos
Phe	- Fenilefrina
G	- Gauge
K ⁺	- ião potássio
SEM	- Desvio padrão da média
n	- número
Lab	- Labetalol
Praz	- Prazozina
Fento	- Fentolamina
IA	- Intra-arterial
IV	- Intra-vítrea
M	- Molar
L-Arg	- L-Arginina
SON	- Sintetase do óxido nítrico
GABA	- Ácido gama amino-butírico
nº	- número
Amlo	- Amlodipina
D	- Débito
R	- Resistência
μ	- micra
cm	- centímetros
FS	- Fluxo sanguíneo
PRU	- Peripheral resistance unit
VI	- Vasomotricidade intrínseca
NO	- Nervo Óptico